

## تعیین فنوتیپ های مقاومت القایی به کلیندامایسین در سویه های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان های شهر شهرکرد در سال ۱۳۹۳

صفیه عباسی<sup>۱</sup>، بهنام زمانزاد<sup>۲\*</sup>، ابوالفضل قلی پور<sup>۲</sup>، محمد صادق دماوندی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>دانشجو، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ <sup>۲</sup>گروه میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۳/۹/۴

### چکیده:

**زمینه و هدف:** مقاومت به کلیندامایسین در استافیلوکوک ها به دو صورت بنیادی و القایی ایجاد می شود. در سویه هایی از این باکتری ها که به اریترومایسین مقاوم هستند، ممکن است مقاومت القایی به کلیندامایسین نیز رخ دهد که با روش های معمول آنتی بیوگرام قابل تشخیص نیست. این مطالعه با هدف تعیین فنوتیپ های القایی مقاوم به کلیندامایسین در سویه های استافیلوکوک جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان های هاجر و آیت الله کاشانی شهرکرد انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی- تحلیلی بر روی ۲۰۰ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوک کواگولاز منفی مقاوم به متی سیلین که از نمونه های بالینی بیماران بستری در بیمارستان های هاجر و کاشانی شهرکرد جدا شده بودند، با استفاده از روش دیسک دیفیوژن انجام گرفت. مقاومت به کلیندامایسین در ایزوله هایی که به اریترومایسین مقاوم بودند، با ظهور هاله حساسیت به شکل D مشخص گردید.

**یافته ها:** از بین ۲۰۰ ایزوله استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین، فنوتیپ D در ۶ ایزوله (۳ درصد) (۱ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس و ۵ ایزوله استافیلوکوک کواگولاز منفی) مشاهده شد. در ۴ ایزوله فنوتیپ مثبت D مشاهده شد. ۱۳ ایزوله نیز فنوتیپ D منفی را نشان دادند.

**نتیجه گیری:** تست تعیین مقاومت های القایی روش مناسبی برای شناسایی الگوهای مقاومت در بین سویه های مختلف استافیلوکوک می باشد. به نظر می رسد انجام تست D در سویه های با فنوتیپ مقاوم به اریترومایسین ضروری بوده و با انجام این آزمایش می توان گزارش صحیح تری از حساسیت واقعی این سویه ها نسبت به کلیندامایسین ارائه داد.

**واژه های کلیدی:** مقاومت القایی، کلیندامایسین، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوک های کواگولاز منفی.

### مقدمه:

با مشکل اساسی مواجه ساخته است. حساسیت به آنتی بیوتیک های مختلف نظیر تری متوپریم- سولفومتوکسازول، تتراسیکلین، کینولون ها و فلوروکینولون ها، ونکومایسین، اریترومایسین و کلیندامایسین نیز به طور فزاینده ای گزارش شده

سویه های مختلف استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوک های کواگولاز منفی از عوامل عفونت های بیمارستانی و عفونت های اکتسابی از جامعه در سراسر جهان هستند (۱). افزایش شیوع مقاومت به متی سیلین در بین این باکتری ها، درمان را

است (۵-۲). در حال حاضر از گروه آنتی بیوتیکی (Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B= MLSB) برای درمان عفونت های استافیلوکوکی به طور وسیع استفاده می شود (۶). کلیندامایسین به دلیل نفوذ پذیری بافتی بالا و تجمع فراوان در آسبه برای درمان عفونت های پوست، بافت های نرم و عفونت های جدی و خطرناک استافیلوکوکی مناسب می باشد (۷-۹). گروه آنتی بیوتیکی MLSB با اتصال به زیر واحد 50S ریبوزومی، سنتز پروتئین را مهار نموده و باعث توقف رشد باکتری می گردند (۶). در این نوع مقاومت، باکتری، تولید mRNA را غیر فعال می نماید که قادر به کد نمودن متیلاز نیست این mRNA در حضور یک القاء کننده ماکرولید فعال می گردد. آنتی بیوتیک های گروه ماکرولیدها مانند اریترومایسین و آزیترومایسین یک القاگر قوی می باشند. در صورتی که کلیندامایسین یک القاء گر ضعیف بوده و در حضور اریترومایسین می تواند مقاومت نشان دهد. متأسفانه مقاومت علیه داروهای مزبور با یکی از مکانیسم های غیر فعالسازی آنزیماتیک دارو، تغییر سایت هدف، کاهش نفوذ پذیری و یا پس زدگی دارو (efflux) در حال گسترش است (۳).

مقاومت نسبت به گروه آنتی بیوتیکی MLSB در رابطه با وجود ژن erm C یا erm A است و موجب تغییر سایت هدف در ریبوزوم های باکتری می شود (۱۰). ژن های (erythromycin resistance methylase= erm) آنزیم هایی را کد می کنند که با متیله کردن 23 SrRNA باعث کاهش اتصال گروه آنتی بیوتیکی MLSB به ریبوزوم ها شده و لذا در ایجاد مقاومت نسبت به آنها، به صورت بنیادی (Constitutive) و یا القایی (Inducible) مشارکت دارند (۶). در محیط آزمایشگاه، مقاومت بنیادی توسط تست های تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی متداول نسبت به گروه آنتی بیوتیکی MLSB قابل ارزیابی است (۷). در استافیلوکوکوس ها مقاوم به اریترومایسین ممکن است مقاومت القایی به کلیندامایسین رخ دهد و این مقاومت القایی با روش های معمول آنتی بیوگرام قابل تشخیص نیست. آزمون القا روشی است

که به وسیله آن می توان مقاومت القایی به کلیندامایسین را تشخیص داد. اهمیت موضوع در این است که مقاومت بر علیه هر یک از اعضاء این گروه آنتی بیوتیکی (MLSB) می تواند به سایر اعضا تعمیم داده شود، زیرا در بین آنها مقاومت تقاطعی وجود دارد (۹، ۱۰)؛ بنابراین سویه ی مقاوم به اریترومایسین می تواند به غلط به کلیندامایسین نیز مقاوم فرض شود و لذا احتمال نادیده گرفتن و حذف یک آنتی بیوتیک مؤثر و مناسب وجود خواهد داشت و اگر سویه ی مزبور، حساس به کلیندامایسین تصور شود، احتمال دارد باکتری از نوع مقاوم به گروه آنتی بیوتیکی MLSB باشد که در این حالت درمان با شکست مواجه خواهد شد (۱۱).

بنا به توصیه ی مؤسسه استاندارد کلینیکی آزمایشگاهی (CLSI) در صورتی که فاصله ی مراکز دو دیسک اریترومایسین و کلیندامایسین بر روی محیط مولر هیتون آگار به ۱۵ الی ۲۰ میلی متر کاهش یابد، فصل مشترک هاله ی عدم رشد اطراف دیسک کلیندامایسین و دیسک اریترومایسین در سویه های مقاوم به گروه آنتی بیوتیکی MLSB به صورت مسطح و یک خط صاف در خواهد آمد و شکلی شبیه به حرف D ایجاد خواهد کرد و لذا تست مزبور به نام حرف D=Double-disk diffusion test معروف است (۱۲).

مقاومت القایی به کلیندامایسین با روش های معمول آنتی بیوگرام تشخیص داده نمی شود و بسیاری از پزشکان نیز با دیدن مقاومت به اریترومایسین از تجویز کلیندامایسین خودداری می کنند. در صورتی که همه سویه های مقاوم به اریترومایسین به کلیندامایسین مقاوم نیستند (۱۳). با توجه به میزان شیوع سویه های مقاوم در برابر گروه آنتی بیوتیکی MLSB در مناطق جغرافیایی گوناگون و لزوم انجام روزمره ی تست D در آزمایشگاه های تشخیص طبی، این مطالعه با هدف بررسی فنوتیپی مقاومت القایی به کلیندامایسین و تیپ بندی فنوتیپی سویه های استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوک های کوآگولاز منفی در نمونه های بالینی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان های هاجر و کاشانی شهر کرد انجام شد.

## روشنی بررسی:

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی، مجموعاً ۲۰۰ ایزوله بالینی استافیلوکوک (۱۰۰ ایزوله/استافیلوکوکوس اورئوس و ۱۰۰ ایزوله/استافیلوکوک کواگولاز منفی) مورد بررسی قرار گرفتند. ایزوله‌های از نمونه‌های بالینی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان‌های هاجر و کاشانی شهرکرد جدا شده و با استفاده از روش‌های معمول تشخیصی (تست کاتالاز، DNase، کواگولاز، تخمیر مانیتول) مورد تأیید قرار گرفتند. وجود ایزوله‌های مقاوم به متی سیلین با رشد در محیط مولر هیتون آگار حاوی دیسک اگزاسیلین (۱  $\mu$ g؛ شرکت MAST انگلستان) تأیید شد (۲).

ایزوله‌های استافیلوکوکوس از نمونه‌های بالینی شامل زخم، خون، ترشه، سواب بینی، مایع نخاع، ترشحات چشم و کاتتر جدا گردیدند. برای همه ایزوله‌ها، تست حساسیت بر طبق توصیه‌های CLSI به روش دیسک دیفیوژن نسبت به آنتی بیوتیک‌های اریترومايسين (۱۵  $\mu$ g) و کلیندامایسین (۲  $\mu$ g) انجام گردید (۱۴). بنا به توصیه‌های CLSI هر سویه‌ای از استافیلوکوک که طبق روش کربی بائر (Kirby-Bauer) هاله عدم رشد آن در اطراف دیسک اریترومايسين  $\leq 23$  mm و در اطراف دیسک کلیندامایسین  $\geq 21$  mm باشد، حساس به گروه آنتی بیوتیکی MLSB تلقی می‌شود؛ ولی اگر هاله عدم رشد در اطراف هر یک از دیسک‌های مزبور  $\geq 14$  mm باشد، مقاومت بنیادی به گروه آنتی بیوتیکی MLSB دارد و به عنوان سویه ی MLSBC استافیلوکوک ارزیابی می‌شود (۸)؛ لذا در صورتی که هاله ی عدم رشد یک ایزوله ی استافیلوکوکوس در اطراف دیسک اریترومايسين  $\leq 14$  mm و در اطراف دیسک کلیندامایسین  $\leq 21$  mm باشد، سویه ی مزبور مقاوم به اریترومايسين است و لیکن ممکن است نسبت به کلیندامایسین حساسیت واقعی و یا مقاومت القایی (iMLSb) داشته باشد (۷،۶).

در این مطالعه، تست D برای ایزوله‌های حساس به کلیندامایسین و مقاوم به اریترومايسين انجام

گردید (۱۵). برای انجام تست های یاد شده، سوسپانسیونی از باکتری مورد نظر با کدورتی معادل ۰/۵ مک فارلند تهیه گردید و برای شناسایی مقاومت القایی به کلیندامایسین، طبق دستورالعمل CLSI مطابق با سواب استریل به صورت گسترده بر روی محیط مولر هیتون آگارکشت داده شد. دیسک اریترومايسين (۱۵  $\mu$ g) و کلیندامایسین (۲  $\mu$ g) با فاصله ۱۵ mm از مراکز آن‌ها، در سطح محیط کاشته شد. بعد از انکوباسیون در ۳۵ درجه، اگر هاله عدم رشد در اطراف دیسک اریترومايسين  $\geq 13$  mm و کلیندامایسین  $\leq 21$  mm و به صورت دایره ای شکل بود، باکتری از نظر مقاومت القایی منفی و حساس به آن و تست D منفی ارزیابی شد (۱۶) و اگر هاله ی مزبور در اطراف دیسک کلیندامایسین به شکل D باشد، یعنی فصل مشترک با دیسک اریترومايسين مسطح باشد، ارگانسم مقاومت القایی دارد که بنابر توصیه ی CLSI چنین باکتری را باید مقاوم به کلیندامایسین ارزیابی کرد (۱۷). برای کنترل کیفی آزمون القا کلیندامایسین استفاده از سویه‌های استاندارد و مقاوم به متی سیلین/استافیلوکوکوس اورئوس ATCC=۴۳۳۰۰ به عنوان کنترل مثبت و سویه ATCC=۲۵۹۲۳ این باکتری به عنوان کنترل منفی از شرکت MAST انگلستان استفاده شد (۱۸).

## یافته‌ها:

در این مطالعه پس از انجام آزمون القاء بر روی ۲۰۰ ایزوله باکتری استافیلوکوک مقاوم به متی سیلین، فنوتیپ D zone در ۶ ایزوله (۳ درصد) (یک ایزوله/استافیلوکوکوس اورئوس و ۵ ایزوله/استافیلوکوک کواگولاز منفی) مشاهده شد. در چهار ایزوله (۲ درصد) فنوتیپ D مثبت مشاهده شد. ۱۳ ایزوله (۶/۵ درصد) به اریترومايسين مقاوم و به کلیندامایسین حساس بودند؛ اما منطقه حاصل مسطح نبود (فنوتیپ D منفی). در ۴۵ ایزوله (۲۲/۵ درصد) رشد در اطراف هر دو دیسک مشاهده شد و دارای فنوتیپ Hazy D zone (HD phenotype) بودند

یعنی علاوه بر رشد ضعیف یک دست در هاله حاصل، یک لبه مسطح نیز در مجاورت دیسک اریترومایسین وجود داشت. فنوتیپ HD نشان دهنده القا نیست؛ ولی نشان دهنده مقاومت به کلیندامایسین است.

در ۴۵ ایزوله مقاومت ساختاری به اریترومایسین و کلیندامایسین مشاهده گردید، یعنی رشد در اطراف دو دیسک بدون منطقه مهار رشد وجود داشت (فنوتیپ R). در ۷۵ ایزوله (۳۷/۵ درصد) نیز منطقه بزرگی از مهار (حساسیت) در اطراف هر دو دیسک کلیندامایسین و اریترومایسین مشاهده شد (فنوتیپ S). دامنه قطر داخلی منطقه مهار اریترومایسین و کلیندامایسین در ایزوله هایی که فنوتیپ D+ یا D داشتند مشابه بود.

مسئله قابل توجه این است که در عمل مشخصه ای برای جدا کردن فنوتیپ D+ از D وجود ندارد؛ لذا ضروری است که میکروبیولوژیست ها هر دو فنوتیپ را به عنوان نتایج تست مثبت تست D گزارش دهند. از طرف دیگر، کلیندامایسین یک داروی انتخابی مناسب در درمان عفونت های استافیلوکوکی کودکان در بخش اطفال بیمارستان ها می باشد.

در این مطالعه ۱۰ ایزوله (۵ ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس و ۵ ایزوله استافیلوکوک کواگولاز منفی) از بخش اطفال بیمارستان جدا گردید. این ایزوله ها از مایع نخاع یا خون جدا شده بودند. از این ۱۰ نمونه ۷ نمونه به متی سیلین مقاومت نشان دادند که ۴ نمونه استافیلوکوکوس اورئوس و ۳ نمونه دیگر استافیلوکوکوس کواگولاز منفی بودند. در مجموع، ۶ نمونه فنوتیپ حساس و فقط یکی از آن ها که استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده از خون یک نوزاد پسر بود فنوتیپ مقاوم را نشان داد و فنوتیپ D یا D+ دیگری در بخش اطفال مشاهده نشد.

## بحث:

آنتی بیوتیک های گروه MLSB، کلاس های مهم آنتی بیوتیکی در درمان کوکسی های گرم مثبت

هستند. برای آزمایشگاه های بالینی تمایز بین ایزوله های erm MLSB دارای مقاومت قابل القا وابسته به ژن های (فنوتیپ های D & D) و ایزوله های مقاوم وابسته به ژن msrA (فنوتیپ های منفی) جهت درمان با کلیندامایسین برای درمان بیمارانی که دارای ایزوله های استافیلوکوکوس اورئوس با مقاومت قابل القا به کلیندامایسین می باشد، ضروری است. اخیراً CLSI توصیه کرده است که دو دیسک کلیندامایسین و اریترومایسین در فاصله ۲۶-۱۵ میلیمتر از هم قرار گیرند (۱۸)؛ اما بعضی از محققین پیشنهاد می کنند که فاصله بیش از ۲۸ mm برای استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوک های کواگولاز منفی نیز می تواند، مورد استفاده قرار گیرد (۱۹، ۲۰). ما در این مطالعه ابتدا از فاصله ۲۵-۲۸ میلیمتر استفاده نمودیم؛ اما متوجه شدیم که این فاصله تفسیر نتایج را مشکل می سازد؛ لذا ما آزمون تجربی فاصله را روی استافیلوکوکوس های کواگولاز منفی متمرکز نمودیم و متوجه شدیم که بهترین جواب زمانی به دست می آید که فاصله دو دیسک بین ۱۵-۲۰ میلیمتر باشد. در مطالعه مشابهی نیز از فاصله ۲۰ میلیمتر استفاده شده بود (۱۹).

در مطالعه حاضر، از ۲۰۰ ایزوله مورد بررسی، در ۶ مورد (۳ درصد) شیوع فنوتیپ D مشاهده شد. در مطالعه ای که در سال ۱۹۸۷ روی ۳۳۲ ایزوله استافیلوکوکوس انجام گرفت، ۳۸ نمونه (۱۱/۵ درصد) دارای مقاومت القایی بودند و فنوتیپ D را نشان دادند (۲۰).

در یک مطالعه، از ۱۱۴ استافیلوکوکوس اورئوس جدا شده مقاوم به اریترومایسین ۳۳ مورد (۲۹ درصد) مقاومت القایی به کلیندامایسین را نشان دادند. این تفاوت را می توان تا حدی با تفاوت در الگوی مقاومت باکتری ها به آنتی بیوتیک های مختلف که خود تابعی از فرهنگ مصرف داروها در جوامع مختلف می باشد مرتبط دانست؛ چراکه این مقاومت در استافیلوکوک ها بسته به منطقه جغرافیایی تفاوت داشته و حتی بروز مقاومت از یک بیمارستان تا بیمارستان دیگر نیز متفاوت است. در این مطالعه همچنین نشان داده شد که روش دیسک گذاری ساده ۹۷ درصد در

یافتن سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به کلیندامایسین حساسیت دارد (۷).

در سال ۲۰۰۵ میلادی برخی از محققین، از ۱۲۸ نمونه *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین مورد بررسی، ۲۱ نمونه فنوتیپ D، ۱۷ نمونه فنوتیپ +D و ۳۳ نمونه فنوتیپ HD را شناسایی نمودند (۱۶). در مطالعه ما در ۴ نمونه، فنوتیپ +D، ۱۳ نمونه فنوتیپ D منفی و در ۴۵ نمونه فنوتیپ HD مشاهده شد که نسبت به مطالعه ی یاد شده تعداد فنوتیپ D مثبت کمتر؛ اما در عوض فنوتیپ D و فنوتیپ HD بیشتری مشاهده شد. در یک بررسی مشابه (۱۵)، در مطالعه ای که همزمان در دو بیمارستان انجام گرفت، از ۲۰۳ ایزوله MRSA در بیمارستان اول ۱۴ مورد (۷ درصد) و در بیمارستان دوم از ۲۴۹ ایزوله ۳۰ مورد (۱۲ درصد) دارای فنوتیپ +D بودند. محققین دیگری، از بین ۷۵ ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس*، ۲۲ مورد مقاومت القایی به کلیندامایسین را با روش دیسک دیفیوژن آگار نشان دادند و نتیجه گرفتند که مقاومت القایی کلیندامایسین فقط با روش دیسک دیفیوژن روی محیط مولر هینتون آگار قابل بررسی است (۲۱). در مطالعه مشابه دیگری (۲۲) از بین ۲۳۰ *استافیلوکوکوس اورئوس* و ۲۹۱ *استافیلوکوک کواگولاز* منفی میزان شیوع فنوتیپ +D را در بین سویه های *استافیلوکوکوس اورئوس* ۸/۷ درصد و در بین ایزوله های *استافیلوکوک کواگولاز* منفی ۱۴/۷ درصد ارزیابی کردند که نتایج این مطالعه با مطالعه ما همخوانی دارد. مطالعه دیگری که در ایران انجام گرفت، ۱۰۰ ایزوله *استافیلوکوکوس اورئوس* و ۱۰۰ ایزوله

*استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* جدا شده از نمونه های بالینی بیماران را با به کار بردن آزمون D مورد بررسی قرارداد که در این مطالعه ۵ سویه *استافیلوکوکوس اورئوس* دارای مقاومت القایی بوده و فنوتیپ D را نشان دادند، یک ایزوله دارای فنوتیپ +D بود. در حالی که فقط یک ایزوله از *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* فنوتیپ D را نشان داد (۲۳). این نتایج متفاوت مجدداً لزوم انجام مطالعات پیگیر در مناطق مختلف جغرافیایی را به منظور دستیابی به الگوی مقاومت های آنتی بیوتیکی سویه های مختلف باکتری *استافیلوکوک*، گوشزد می نماید.

### نتیجه گیری:

این مطالعه تا حد زیادی اهمیت تعیین شیوع مقاومت القایی در شناسایی الگوی مقاومت و درمان موفق عفونت های *استافیلوکوک* را نشان داد. توصیه می گردد D Zone Test به صورت روتین در برنامه گزارش آنتی بیوگرام آزمایشگاه در مورد ایزوله های *استافیلوکوک گنجانده* شود. به علاوه انجام مطالعات مولکولار در راستای شناسایی ژن های دخیل در این مقاومت نیز ضروری به نظر می رسد.

### تشکر و قدردانی:

این مقاله پژوهشی حاصل طرح با شماره ۱۳۹۲-۰۱-۷۴-۱۹۲۷ بوده که در پایان از پرسنل محترم آزمایشگاه میکروب شناسی و ایمنی شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و همچنین مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی نهایت قدردانی و سپاس می گردد.

### منابع:

1. Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, Groom AV, Steward CD, Johnson SK, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. Clin Infect Dis. 2001; 33(7): 990-6.

2. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, Tjhio JT, Kelkar S, Schreckenberger PC, et al. Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21(6): 530-4.
3. Yilmaz G, Aydin K, Iskender S, Caylan R, Koksai I. Detection and prevalence of inducible clindamycin resistance in *staphylococci*. *J Med Microbiol*. 2007; 56(Pt 3): 342-5.
4. LaPlante KL, Leonard SN, Andes DR, Craig WA, Rybak MJ. Activities of clindamycin, daptomycin, doxycycline, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with inducible clindamycin resistance in murine thigh infection and in vitro pharmacodynamic models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(6): 2156-62.
5. Giordano P, Weber K, Gesin G, Kubert J. Skin and skin structure infections: treatment with newer generation fluoroquinolones. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(2): 309-17.
6. Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, Ellis-Pegler R. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2001; 48(2): 315-6.
7. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(10): 4740-4.
8. Chheng K, Tarquinio S, Wuthiekanun V, Sin L, Thaipadungpanit J, Amornchai P, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with pediatric infection in Cambodia. *PLoS One*. 2009; 4(8): e6630.
9. Van der Heijden IM, Sinto S, Oplustil C, Mendes C. In abstracts of the 101st general meeting of the American society for microbiology . *Am Societ Microbiol*. 2001; 86(2): 85-6.
10. Sanchez ML, Flint KK, Jones RN. Occurrence of macrolide-lincosamide-streptogramin resistances among *staphylococcal* clinical isolates at a university medical center. Is false susceptibility to new macrolides and clindamycin a contemporary clinical and in vitro testing problem? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993; 16(3): 205-13.
11. Westh H, Hougaard DM, Vuust J, Rosdahl VT. Prevalence of *erm* gene classes in erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated between 1959 and 1988. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39(2): 369-73.
12. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(9): 1257-60.
13. Thakker-Varia S, Jenssen WD, Moon-McDermott L, Weinstein MP, Dubin DT. Molecular epidemiology of macrolides-lincosamides-streptogramin B resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *staphylococci*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987; 31(5): 735-43.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests approved standard. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2012.
15. Schreckenberger PC, Ilendo E, Ristow KL. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in a community and a tertiary care hospital. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(6): 2777-9.
16. Steward CD, Raney PM, Morrell AK, Williams PP, McDougal LK, Jevitt L, et al. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(4): 1716-21.
17. Jenssen WD, Thakker-Varia S, Dubin DT, Weinstein MP. Prevalence of macrolides-lincosamides-streptogramin B resistance and *erm* gene classes among clinical strains of *staphylococci* and *streptococci*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987; 31(6): 883-8.

18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
19. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, Schreckenberger PC. Community-acquired and clindamycin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(11): 993-1000.
20. Watanakunakorn C. Clindamycin therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. Clinical relapse and development of resistance to clindamycin, lincomycin and erythromycin. *Am J Med*. 1976; 60(3): 419-25.
21. Jorgensen JH, Crawford SA, McElmeel ML, Fiebelkorn KR. Detection of inducible clindamycin resistance of *Staphylococci* in conjunction with performance of automated broth susceptibility testing. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(4): 1800-2.
22. Delialioglu N, Aslan G, Ozturk C, Baki V, Sen S, Emekdas G. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococci* isolated from clinical samples. *Jpn J Infect Dis*. 2005; 58(2): 104-6.
23. Shoja S, Nahaei MR, Nahaei M. Detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and *staphylococcus epidermidis* by using D-Test. *Pharmacol Sci*. 2009; 15(11): 1-8.

## **Detection of inducible resistance phenotypes to clindamycin in methicillin resistant staphylococcal aureus strains isolated from patients hospitalized in Hajar and Kashani hospitals in Shahrekord, 2014**

Abbasi S<sup>1</sup>, Zamanzad B<sup>2\*</sup>, Gholipour A<sup>2</sup>, Damavandi MS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Student, Student Research Committee, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran; <sup>2</sup>Microbiology Dept., Shahrekord University of Medical Sciences, I.R. Iran.

Received: 18/Aug /2014 Accepted: 25/Nov/2014

**Background and aims:** Clindamycin resistance in staphylococci is appeared in constitutive and inducible forms. Resistance to clindamycin in erythromycin resistant strains of these bacteria occasionally occurs that they cannot be detected by antibiogram routine procedures. This study was aimed to detect resistant inducible phenotypes to clindamycin in staphylococcal strains isolated from patients hospitalized in Shahrekord Hajar and Kashani hospitals.

**Methods:** This descriptive-analytical study was performed on 200 strains of staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci to methicillin. They were isolated from hospital clinical samples of patients hospitalized in Hajar and Kashani hospitals using disk diffusion method. Clindamycin resistance in erythromycin resistant strains was detected by developing a D- shape zone of sensitivity.

**Results:** Phenotype D from 200 isolates of methicillin-resistant staphylococci was detected in 6 isolates (3%) (1 staphylococcus aureus and 5 coagulase negative staphylococci isolates). Phenotype +D were observed in four isolates. 13 isolates had negative phenotype D.

**Conclusions:** Inducible resistance test in staphylococcal strains is a suitable method for reorganization of the antibiotic resistance in these bacteria. It seems the performance of test D is necessary in erythromycin resistant strains. Implementing this test can present a better correct report about real sensitivities than these strains to clindamycin.

**Keywords:** Inducible resistance, Clindamycin, Staphylococcus aureus, Coagulase negative staphylococcia.

**Cite this article as:** Abbasi S, Zamanzad B, Gholipour A, Taghadosi R. Detection of inducible resistance phenotypes to clindamycin in methicillin resistant staphylococcal aureus strains isolated from patients hospitalized in Hajar and Kashani hospitals in Shahrekord, 2014. J Shahrekord Univ Med Sci. 2015; 17(4): 31-38.

---

**\*Corresponding author:**

Microbiology Dept., Shahrekord University of Medical Sciences, I.R. Iran, Tel: 00989131815136,  
E-mail: bzamanzad@yahoo.com